

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N°

531

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Albert FABRE

Né à Aix-en-Provence, le 1^{er} novembre 1907

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Diplôme d'Hygiène de la Faculté de Médecine de Paris

L'INTRADERMO-RÉACTION DE FREI

DANS LA

MALADIE DE NICOLAS-FAVRE

Président : M. BEZANÇON, *Professeur*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1933

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Albert FABRE

Né à Aix-en-Provence, le 1^{er} novembre 1907

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Diplôme d'Hygiène de la Faculté de Médecine de Paris

L'INTRADERMO-RÉACTION DE FREI

DANS LA

MALADIE DE NICOLAS-FAVRE

Président : M. BEZANÇON, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1933

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	PROUST.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	MARION.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET.
Clinique médicale.....	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	Marcel LABBÉ.
	LEREBoullet.
	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale...	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale.....	LENORMANT.
	CUNÉO.
	GRÉGOIRE.
Clinique ophtalmologique.....	GOSSET.
	TERRIEN.
	LEGUEU.
Clinique d'accouchements.....	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
	MAUCLAIRE.
	MULON.
Professeurs sans chaire.....	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE.. Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.)... Pathologie médicale.
 BROcq Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ Pathologie médicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CADENAT Pathologie chirurgicale.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHAILLEY-BERT . Physiologie.
 CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 ÉCALE Obstétrique.
 FEY Urologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELLIER ... Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GIROUD Histologie.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.
 HARVIER Pathologie médicale.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 HUTINEL Pathologie médicale.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LABBÉ (Henri) . Chimie biologique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LÉVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie.
 LIAN Pathologie médicale.
 MONDOR Pathologie chirurgicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET Pathologie chirurgicale.
 MOURE Pathologie chirurgicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 OLIVIER Anatomie.
 PIÉDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÉZARY Dermatologie et Syphil-
 graphie.
 TROISIERS Pathologie expérimentale
 et comparée.
 VALLERY-RADOT (Pasteur). Pathologie
 médicale.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.
 VELTER Ophtalmologie.
 VIGNES Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

LEQUEUX Obstétrique.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.

MM.

RETTERER Histologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ABRAMI Clinique médicale.
CHIRAY Clinique médicale.
DUVOIR Clinique médicale.
BASSET Clinique chirurgicale.
CHEVASSU Clinique chirurgicale.
HEITZ-BOYER Clinique chirurgicale.

MM.

MOCQUOT Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ ... Clinique chirurgicale.
LE LORIER Clinique obstétricale.
LÉVY-SOLAL .. Clinique obstétricale.
METZGER Clinique obstétricale.
GUÉNIOT Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

M.M. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les muti- lés de guerre et les infirmes adultes.
FREY		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT, agrégé.....		Éducation physique.
LEDoux-LEBARD		Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ.....		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE ET A MON PÈRE.

En témoignage de ma profonde tendresse filiale et de ma très grande reconnaissance pour tout ce qu'ils ont fait pour moi.

A MES SOEURS, A MON FRÈRE

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BEZANÇON

**Professeur de Clinique Médicale à la Faculté
de Médecine de Paris**

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

Officier de la Légion d'honneur

*Qui a bien voulu nous honorer en
acceptant la présidence de cette thèse.*

A NOTRE VÉNÉRÉ MAÎTRE

M. LE DOCTEUR LOEDERICH

Médecin de l'Hôpital Necker
Chevalier de la Légion d'honneur

*Qui nous a si aimablement guidé de
ses conseils dans ce travail. Nous le
prions ici d'accepter le témoignage de
notre gratitude infinie pour tout ce que
nous lui devons de notre formation médi-
cale.*

*Hommage respectueux et reconnais-
sant.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

A M. LE PROFESSEUR LEGUEU (année 1929).

A M. LE DOCTEUR CLAISSE (année 1930).

A M. LE PROFESSEUR COUVELAIRE (année 1931).

A M. LE DOCTEUR HEUYER (année 1931).

A M. LE DOCTEUR LORTAT-JACOB (*in memoriam*)
(année 1931).

A. M. LE DOCTEUR LOEDERICH (années 1932-1933).

L'INTRADERMO-RÉACTION DE FREI DANS LA MALADIE DE NICOLAS-FAVRE

« Parmi les réactions que nous utilisons chaque jour en clinique celle de Frei nous paraît l'une des plus belles par sa pureté, sa spécificité et sa signification ».

RAVAUT.

Introduction.

On sait quelle importance chaque jour grandissante prend en clinique l'étude des explications biologiques; elles se sont multipliées, certes, mais dans la maladie de Nicolas-Favre, celle qui semble présenter sans aucun doute à l'heure actuelle le plus d'intérêt c'est la recherche de l'allergie cutanée par l'intradermo-réaction à l'antigène de Frei et nous ne saurions trop remercier ici notre maître le Dr Lœderich qui uous a si aimablement guidé de ses conseils, et notre ami Pierre Bardin pour la part qu'il a eue dans l'inspiration de ce travail.

Historique.

En 1913, les auteurs lyonnais Durand, Nicolas et Favre, attirèrent l'attention sur une variété spéciale d'adénite inguinale subaiguë et suppurée, qu'ils eurent le mérite d'individualiser et qu'ils dénommèrent lymphogranulomatose inguinale subaiguë.

Dès leurs premières communications à la Société Médicale des Hôpitaux ils précisaient les caractères cliniques de l'affection, son aspect habituel, son évolution, ses lésions et son étiologie particulière, son origine vénérienne.

Mais bien avant la publication des auteurs lyonnais ces adénites inguinales si spéciales n'avaient pas échappé à l'observation des cliniciens et on retrouve effectivement dans la littérature médicale de nombreuses observations qui se rapportent sans aucun doute à cette affection.

Chassaignac et Velpeau en observent plusieurs cas qu'ils appellent adénites à suppuration intraganglionnaire. Rollet parle du bubon chronique d'emblée et Trousseau dans ses cliniques sur l'adénie décrit la même affection chez les jeunes créoles de la Réunion et de Maurice.

Plus tard, Nélaton décrit la maladie sous le nom d'adénite simple subaiguë à foyers purulents intraganglionnaires. Nous la retrouvons dans les travaux de Lejars sous le nom de bubon strumeux de l'aîne.

Plus récemment, Pigeon et Tanton, Marion et Gandy, donnent d'excellentes descriptions cliniques de l'adénite subaiguë inguinale, mais ils la font entrer dans le cadre des adénopathies tuberculeuses.

Depuis la communication des auteurs lyonnais, une série de publications ont traité de la maladie. Bory lui donne le nom d'ulcère simple adénogène des parties génitales. Ravaut, Boulin et Rabeau l'appellent poradénolymphite suppurée bénigne à forme septicémique. N. Fiessinger propose le terme de poradénite. Nicolas et Favre celui d'ulcère vénérien adénogène.

Si en 1913 la description magistrale des auteurs lyonnais eût le mérite d'identifier cette affection, malgré la netteté du syndrome clinique, on manquait de données biologiques ou expérimentales pour entraîner la certitude absolue, et maints vénéréologues éminents continuèrent à discuter la réalité nosologique de cette affection.

C'est Frei, professeur à Breslau, qui le premier en 1925, publia dans la *Klinische Wochenschrift* un travail intitulé : *Une nouvelle réaction cutanée dans la lymphogranulomatosé inguinale*. Cet auteur, chez un malade présentant un foyer ramolli au niveau de

son bubon, prélève par ponction un peu de pus : il le dilue dans 10 fois son volume de sérum physiologique et le chauffe pendant 2 heures à 60°, et le lendemain pendant 1 heure à la même température. Après avoir vérifié la stérilité de son prélèvement il injecte 0 cmc. 01 de cette dilution dans le derme du bras du malade lui-même, dans celui de deux autres malades atteints de lymphogranulomatose inguinale, et dans celui de trois sujets témoins (deux confrères et lui-même).

Immédiatement et quelques heures après cette inoculation la réaction était la même chez les malades et chez les sujets témoins. Par contre 24 heures après des différences notables étaient observées. Chez les trois sujets témoins aucune réaction n'était notée, si ce n'est la trace de la piquûre ; chez les trois malades, il constate une papule inflammatoire variant entre $3/4$ de centimètre et 1 centimètre de diamètre. Chez les sujets témoins les réactions restent négatives.

C'était là, la découverte d'une réaction biologique de premier ordre qui allait apporter la preuve péremptoire de la spécificité de la maladie de Nicolas-Favre et être le point de départ d'une série de recherches du plus haut intérêt.

L'année suivante, en 1926, Dind rapporta les résultats d'une intradermo-réaction analogue pratiquée à l'aide d'un filtrat de ganglion inguinal broyé. Depuis cette époque Hellerström, Jersild à l'étranger, Nicolas, Ravaut et leurs élèves en France, ont

vulgarisé la méthode, en ont précisé la technique et la valeur séméiologique.

Nous étudierons successivement ici les antigènes, la technique de l'intradermo-réaction, ses indications, et nous nous attacherons surtout à démontrer la valeur primordiale, spécifique, de cette exploration.

Technique de l'intradermo-réaction de Frei.

On peut employer comme antigène soit du pus provenant des ganglions d'un malade, soit une émulsion des centres nerveux d'un singe inoculé.

I. — L'antigène lymphogranulomateux au pus est préparé de la façon suivante :

Le pus est prélevé aseptiquement sur plusieurs malades car tous les pus n'ont pas le même pouvoir antigénique. On choisit des bubons ramollis, mais encore fermés, c'est-à-dire non infectés secondairement, on les ponctionne à l'aide d'une aiguille d'assez gros calibre car le liquide est très visqueux.

Les pus ainsi recueillis chez divers sujets sont mélangés. On répartit en ampoules de 1 cmc. chacune que l'on ferme à la lampe et que l'on stérilise par tyndallisation (trois passages successifs d'une demi-heure chacun à la température de 60°, séparés par des séjours de vingt-quatre heures à la glacière). Les ampoules sont conservées à la glacière et peuvent être utilisées pendant un délai de quatre

à six mois au bout desquels le pouvoir antigénique s'affaiblit. On ne manquera pas de s'assurer en l'ensemencant largement que leur contenu est rigoureusement stérile.

Cet antigène ne s'emploie pas pur car il donnerait des réactions trop intenses. Il faut le diluer, selon la consistance du pus au cinquième ou au dixième avec de l'eau physiologique.

Pour apprécier l'activité et la spécificité de l'antigène on pratique avec lui une intradermo-réaction :

1° Chez des malades atteints de maladie de Nicolas-Favre qui ont donné une réaction positive avec un antigène antérieurement éprouvé;

2° Chez des porteurs de bubons chancrelleux;

3° Chez des témoins divers.

Un bon antigène doit donner un résultat positif dans le premier cas, négatif dans les deux autres.

II. — Parallèlement à cet antigène d'origine humaine on tend (Levaditi et Ravaut) à employer à l'heure actuelle un antigène simien obtenu par émulsion du cerveau et des méninges d'un singe infecté.

Les réactions fournies par cet antigène simien sont encore à l'étude (Ravaut et Levaditi) mais elles paraissent absolument semblables à celle de l'antigène humain. Nous avons personnellement vérifié cette identité dans plusieurs cas.

L'injection de l'antigène se fait dans le derme à

la face externe du bras, à la dose de un à deux dixièmes de centimètre cube de pus dilué.

Une petite boule d'œdème se produit dont on dessinera les limites au crayon dermatographique.

Afin d'éviter des erreurs ou de fausses réactions il faut prendre un certain nombre de précautions dont l'importance est capitale.

Écoutez ce que dit Ravaut : « Il est indispensable de faire les injections, soit avec une seringue de Barthelemy neuve, soit avec une *seringue ne servant qu'à cet usage, stérilisée isolément* par ébullition ou autrement. En effet, Hellerström a constaté que le pouvoir antigénique n'est pas toujours complètement supprimé, mais souvent seulement affaibli par chauffage à 100°. Nous avons vérifié le fait à nos dépens de la façon suivante : au début de nos recherches, nous stérilisons par ébullition, dans un récipient commun, plusieurs seringues servant indifféremment à injecter des antigènes, tantôt chancrelleux, tantôt lymphogranulomateux. Le résultat fut qu'au bout de peu de temps tous nos malades chancrelleux ou atteints de poradénite présentaient des réactions positives presque uniformes aux deux antigènes simultanément. Aussi ne craignons-nous pas d'insister beaucoup sur ce détail pratique, si minime, mais qui risque de fausser si complètement les résultats escomptés. »

On étudiera les réactions cutanées pendant une semaine et plus.

Dans la première demi-heure il se produit une

petite élevation urticarienne, réaction précoce qui ne dure que quelques minutes ou quelques heures et paraît due aux albumines de l'antigène.

La lecture de la réaction se fera au mieux le 4^e jour. Si la peau est redevenue normale l'intradermoréaction sera considérée comme négative.

Chez les lymphogranulomateux on voit apparaître au bout de trente-six à quarante-huit heures une papule inflammatoire, qui atteint bientôt les dimensions d'une lentille. Elle s'agrandit pendant plusieurs jours encore. Elle est facilement visible, entourée d'un halo plus clair et surtout palpable, sous forme d'un nodule central, car le derme est fortement infiltré.

Fait capital cette réaction est très durable. Elle ne disparaît qu'au bout de huit, dix et même quinze jours à trois semaines après avoir provoqué une légère desquamation et en laissant parfois une tache pigmentaire transitoire.

Dans certains cas la réaction est plus intense, la papule rouge et douloureuse, peut se couvrir de vésicules, voire d'une pustule contenant un liquide louche (voir observation I).

Chez certains malades plus sensibles encore on a pu voir se produire une réaction ulcéreuse, et même un véritable abcès. La constitution de l'allergie demande un certain temps pour que l'organisme soit sensibilisé et par conséquent pour que l'intradermo-réaction soit positive. Hellerström constate un résultat positif sur huit malades trois

semaines après ; sur quatorze trente jours après ; sur cinq sujets un mois et demi après ; et en deux occasions deux mois plus tard. Les auteurs français ont observé des faits semblables : réactions positives après un mois, un mois et demi et deux mois de maladie.

Nous dirons que si elle est parfois précoce, la réaction de Frei n'apparaît guère avant un mois et demi de maladie. Cependant si on recueille du pus de ces malades avant que se soit écoulé ce délai, on constate qu'il est déjà doué d'un pouvoir antigénique (épreuve croisée qui consiste à transformer en antigène le pus d'une adénite et à éprouver cet antigène sur des malades déjà classés, les uns chancrelleux, les autres atteints de poradénite).

D'autre part si au lieu de faire l'antigène de Frei par voie intra-dermique on l'injecte très dilué par voie intra-veineuse (hémoréaction) on obtiendrait une réaction fébrile qui aurait une haute valeur spécifique (Ravaut et Maisler).

Cette période silencieuse correspond au temps nécessaire à la création de l'état d'allergie plus précocement mis en évidence par l'hémoréaction, définitivement démontrée ensuite par l'introdermoréaction.

En effet, l'organisme sensibilisé, la durée de la réaction de Frei est pratiquement indéfinie. Nicolau et Banciu ont obtenu des réactions rétrospectives fortement positives 7 ans et 22 ans après la maladie.

Elle ne se transmettrait pas par hérédité. Elle

pourrait devenir momentanément négative du fait de l'association avec une autre affection vénérienne. La thérapeutique n'a sur elle aucune influence.

Valeur de la réaction de Frei.

A la lumière de l'expérimentation de plusieurs années et des nombreuses observations publiées jusqu'à aujourd'hui il est aisé actuellement de se faire une idée nette et précise sur la valeur de cette réaction.

En 1928, Kitchevatz de Belgrade connaissant la difficulté du diagnostic différentiel de la maladie de Nicolas-Favre avec les autres adénopathies, émettait l'avis suivant : on peut espérer, disait-il, qu'avec l'intra-dermo-réaction nous pourrions avoir un moyen ayant enfin une valeur diagnostique. A l'heure actuelle tout le monde est d'accord pour considérer la réaction de Frei comme ayant une valeur diagnostique de premier ordre et nous verrons par la suite combien les faits sont à eux seuls amplement démonstratifs.

Récemment encore Nicolau a écrit : « La réaction de Frei constitue un moyen de diagnostic biologique des plus sûrs qui permet de différencier d'une façon précoce pour ainsi dire infaillible la maladie de Nicolas-Favre de toutes les autres affections avec lesquelles on peut si facilement la confondre. »

Écoutons ce que pense Sézary de cette réaction :

« Je crois pour ma part, dit-il, à la grande valeur de la réaction de Frei. La pratiquant, en effet avec M. Lenègre chez 63 malades apparemment indemnes de maladie de Nicolas-Favre, je ne l'ai trouvé positive que deux fois. Or dans un cas il s'agissait d'un sujet qui avait dans la région inguinale des cicatrices consécutives à un ancien bubon qui était vraisemblablement lymphogranulomateux. L'autre cas concernait une femme atteinte d'une petite adénopathie et dont le mari était soigné pour une maladie de Nicolas-Favre. »

Cependant les critiques ne manquent pas à son égard. On a accusé la réaction de Frei d'être tantôt positive dans des cas qui ne sont manifestement pas des maladies de Nicolas-Favre et négative dans des cas avérés de cette maladie.

C'est ainsi que E. de Gregorio a écrit que l'infection syphilitique pouvait donner une réaction de Frei positive sans qu'il y eu maladie de Nicolas-Favre. Or Sézary et Lenègre s'inscrivent contre cette opinion, car dans tous les cas de syphilis primaire pure qu'ils ont étudiés à ce point de vue, la réaction s'est toujours montrée négative. Ils s'inscrivent également contre une autre opinion de ce même auteur qui prétend que la lymphogranulomatose peut s'accompagner de séro-réactions syphilitiques nettement positives. Ils ont pratiqué ces épreuves chez tous leurs malades et pas une seule fois il les ont trouvées franchement positives chez des sujets indemnes de syphilis.

Comment faire et interpréter une réaction de Frei.

Nous ne reviendrons plus sur les précautions de technique pratique dont nous nous sommes déjà occupé antérieurement. Trois points retiendront actuellement notre attention.

I. LA QUALITÉ DES ANTIGÈNES. — Nous avons déjà vu, au début de ce travail, les différents antigènes préparés et employés actuellement : l'antigène obtenu par broyage de la pulpe ganglionnaire, l'antigène préparé à partir du pus, l'antigène simien. Auquel donner la préférence ?

Nicolas prétend que l'antigène préparé avec le pus paraît seul avoir une valeur sinon absolue du moins très grande. En effet, lorsqu'on se sert d'antigène préparé avec de la pulpe ganglionnaire, il semble qu'il puisse y avoir des réactions d'origine tissulaire. C'est là une cause d'erreur qu'il faut connaître. « Je crois cependant, ajoute-t-il, qu'une réaction bien caractéristique, nettement accusée dans ses éléments essentiels, pratiquée avec l'antigène préparé avec du pus, possède une très grande valeur.

Aussi, l'antigène préparé à partir de la pulpe ganglionnaire n'est-il plus employé à l'heure actuelle.

Quant à l'antigène simien, préparé par Levaditi,

il paraît donner entre les mains de Ravaut, qui l'a particulièrement expérimenté, les mêmes résultats que l'antigène au pus ; Laederich et Mamou ont également constaté cette identité d'action.

Le degré de la réaction semblant aussi dépendre de la qualité de l'antigène employé, *il est donc utile en pratique de se servir, surtout dans les cas récents, de plusieurs antigènes à la fois.*

Il semble par ailleurs que les possibilités d'obtenir des antigènes actifs d'origine animale ouvrent des perspectives d'avenir importantes pour l'extension et la pratique de la réaction de Frei, et le diagnostic de certaines formes ou localisations encore peu connues de la maladie de Nicolas-Favre gagnera en précision le jour où il pourra être fait un usage courant de cette réaction si précieuse.

Deux remarques importantes sont à faire à propos des antigènes. Il ne faut pas oublier en effet que :

- a) un antigène excellent devient moins bon et même mauvais quand il vieillit (donc, employer toujours un antigène frais) ;
- b) un antigène excellent peut donner des réactions seulement légères et même douteuses pendant les deux ou trois premières semaines d'une poradénite typique.

En effet, l'allergie cutanée, apparaît plus vite chez certains sujets que chez d'autres. Il est par conséquent indispensable, dans les cas douteux, de

pratiquer la réaction de Frei à plusieurs reprises, à quelques jours d'intervalle.

II. LECTURE DE LA RÉACTION. — La réaction de Frei ne doit être jugée qu'au bout de 4 à 5 jours ; elle doit persister longtemps (8 à 15 jours et plus) sous forme d'un nodule érythémateux décroissant lentement. Il faut se méfier des *réactions précoces érythémateuses* même en grand halo et *faire toujours des témoins.*

III. NÉCESSITÉ DE CONTROLER L'ÉTAT DE SENSIBILITÉ DU SUJET. — *Etats d'hyperergie et d'anergie.* — Quelques malades réagissent avec tous les antigènes utilisés, mais jamais avec tous ces derniers les réactions ne sont papulo-vésiculaires. Ce sont des réactions de moindre intensité qui représentent seulement un état d'allergie cutanée, causé par une maladie allergisante, localisée de préférence dans les ganglions lymphatiques et dont les produits de désintégration, quand ils sont absorbés par l'organisme, sont chargés de le sensibiliser. Ces *réactions ne sont pas spécifiques*, elles peuvent être considérées comme *coallergiques*, représentatives d'une affection qui a pu être produite par des germes différents de celui de la lymphogranulomatose, mais localisée de préférence dans le système ganglionnaire.

Pour que ces réactions se produisent il faut une affection ganglionnaire qui donne lieu à des réac-

tions positives avec une albumine étrangère comme l'hémostyl par exemple. C'est pourquoi dans tous les cas il est nécessaire d'apprécier la sensibilisation du sujet en pratiquant à côté de la réaction de Frei une *intradermo-réaction* à une *albumine étrangère* (Sérum antidyphtérique ou hémostyl).

Par ailleurs un antigène excellent peut donner des réactions plus ou moins positives dans certaines maladies dites allergiques comme certains rhumatismes et certaines éruptions syphilitiques. En effet comme toutes les réactions allergiques la réaction de Frei peut être sujette à des causes de modifications encore mal connues et dont il faut tenir compte dans l'interprétation des résultats obtenus. Mais ces réactions sont rarement durables dans le temps et souvent, dans la plupart des cas même, la réaction de Frei se montre ultérieurement négative.

Il existe enfin des malades en état d'*hyperergie*, extrêmement sensibles chez lesquels la réaction de Frei peut être positive sans qu'ils soient atteints de maladie de Nicolas-Favre. Chevallier en a rapporté plusieurs cas, mais il s'agissait toujours de malades dont l'état était particulièrement déficient (Splénomégalie cachectisante (obs. XII), syphilides rebelles, blennorragie ano-rectale), encore que la preuve ne puisse être faite d'une maladie de Nicolas-Favre atténuée, n'ayant laissé aucun souvenir dans l'esprit du malade.

Il faudra tenir compte aussi, dans l'interprétation

de la réaction de Frei, de l'état d'*anergie* possible du malade. Nous savons en effet que la réaction de Frei peut être négative, *momentanément d'ailleurs*, au cours d'une association avec une autre maladie vénérienne, ou au cours d'une maladie infectieuse.

En conclusion, la réaction de Frei doit être :

- 1^o pratiquée avec un antigène éprouvé et frais ;
- 2^o lue après un certain délai ;
- 3^o répétée dans les cas douteux ;
- 4^o appuyée par l'exploration systématique de l'état de sensibilisation, d'hyperergie ou d'anergie du malade.

Ainsi pratiquée, la réaction de Frei possède une valeur à peu près absolue et doit être considérée comme *spécifique*.

La réaction de Frei, preuve nosologique de la maladie de Nicolas-Favre.

Parmi les adénopathies inguinales vénériennes, la maladie de Nicolas-Favre, est restée longtemps méconnue en tant qu'affection autonome.

Celui de ses caractères qui aurait pu attirer le plus facilement l'attention, l'absence de porte d'entrée nettement apparente, est très amoindri dans sa valeur distinctive par l'*existence réelle de bubons chancrelleux sans chancre mou*. De sorte que l'étiologie chancrelleuse a pu être invoquée longtemps avec vraisemblance à l'origine de toute adénite inguinale vénérienne sans porte d'entrée.

Il s'ensuit également que les travaux qui ont permis l'isolement de la nouvelle entité morbide ont consisté avant tout en une œuvre de séparation, de discrimination des faits, qui doivent légitimement entrer dans le cadre nouveau et de ceux qui doivent demeurer dans le domaine ancien de l'infection chancrelleuse.

Dans une première phase ce sont les caractères cliniques et histologiques qui ont permis à Nicolas

et Favre d'amorcer le mouvement de séparation.

Ultérieurement les perfectionnements dans la recherche du bacille de Ducrey permettaient à l'infection chancrelleuse de regagner un peu de terrain, la même méthode contribuant à mieux démontrer l'existence de nombreux cas dans lesquels aucune technique ne pouvait réussir à décélérer la bacille de Ducrey.

En faveur de la maladie de Nicolas-Favre n'existaient donc que des arguments négatifs. (Absence de bacilles de Ducrey, négativité de l'intra-dermo-réaction de Ito-Reenstierna).

Alors un fait positif de premier ordre : l'existence d'une intra-dermo-réaction spécifique au cours de l'infection lymphogranulomateuse a été démontré par Frei.

Les résultats positifs de l'intra-dermo-réaction à l'antigène lymphogranulomateux opposés aux résultats négatifs de l'intra-dermo-réaction au Dmelcos (chez les malades n'ayant pas eu antérieurement d'atteinte chancrelleuse) prouvent que la lymphogranulomatose inguinale est une maladie spécifique, autonome, complètement différente du bubon chancrelleux.

Dans les *Annales de Dermatologie* de 1932, Nicolau et Banciu de Bucarest donnent des résultats probants.

L'intradermo-réaction pratiquée chez 38 malades présentant des signes cliniques indéniables de lym-

phogranulomatose étudiés par eux a donné des résultats constamment positifs.

Cette réaction s'est montrée par contre toujours négative chez 46 personnes saines ou atteintes d'affections diverses telles que syphilis (18 cas), bubon chancrelleux (11 cas), favus et trycophytie (10 cas), lupus tuberculeux (10 cas), adénite tuberculeuse cervicale (2 cas), érythème exsudatif (1 cas), eczéma séborrhéique (3 cas), gale (3 cas), echtyma (1 cas), sycosis de la barbe (2 cas), et prurigo chronique (1 cas).

De plus, une épreuve de réaction a été faite sur une série de 60 prostituées, pour des affections diverses, telles que chancres mous, avec ou sans adénite, syphilis secondaire, urétrite gonococcique, bartholinites suppurées, végétations vulvaires, etc... Sur ce nombre 53 ont réagi négativement et 7 positivement. 3 présentaient dans leurs antécédents plus ou moins éloignés des adénopathies inguinales suppurées indéterminées, 3 étaient atteintes de chancres mous avec bubon suppuré et 1 de chancre mou sans adénopathie ni actuelle ni dans le passé, réactions qui pouvaient être attribuées à des infections antérieures ignorées ou au saprophytisme possible du germe de la maladie chez la femme ainsi qu'à certains auteurs ont tendance à l'admettre.

La preuve de la spécificité de la maladie de Nicolas-Favre, faite par la réaction de Frei a été magistralement complétée, ces derniers temps, par une preuve bactériologique, l'inoculation au singe (Le-

vaditi et Ravaut) qui a démontré l'origine lympho-granulomateuse des formes anormales de cette maladie, d'une part, et confirmée d'une façon péremptoire la valeur de la réaction de Frei, d'autre part.

Intérêt diagnostique de la réaction de Frei.

LES AFFECTIONS QU'ELLE PERMET D'ÉLIMINER

I. — Maladie de Nicolas-Favre et chancre mou.

Bubon et maladie de Nicolas-Favre, ces deux maladies sont cause d'un même phénomène local, l'*adénopathie*.

Par ce symptôme commun elles sont bien voisines et peuvent même devenir tout à fait indistinctes, si bien que l'on a pu méconnaître comme nous l'avons dit antérieurement, jusqu'à ces dernières années l'existence autonome de la maladie de Nicolas Favre, toujours rattachée au domaine du chancre mou ou à une cause générale.

Aussi est-il capital de savoir que ces deux affections, au premier abord purement locales et qui se rejoignent par leurs manifestations apparentes limitées aux ganglions, retentissent l'une et l'autre sur tout l'organisme. Et l'étude de leurs répercussions biologiques générales permet de voir s'accuser toujours davantage les différences qui les séparent et

les placent finalement à une telle distance l'une de l'autre que la confusion entre elles n'est plus concevable.

Que la porte d'entrée ait paru faire complètement défaut, ou que très minime ou très passagère elle ne soit plus visible au moment de l'examen, le diagnostic clinique de certaines adénopathies vénériennes devient parfois excessivement difficile. En effet, la nature de telles adénites prête bien souvent à grosses discussions : bubon chancrelleux sans chancre mou typique ou maladie de Nicolas-Favre, tels sont les deux termes entre lesquels hésite le plus fréquemment le diagnostic.

Parfois certes les caractères anatomo-cliniques des ganglions sont suffisamment tranchés pour offrir une présomption en faveur du diagnostic de poradénite que vient simplement confirmer l'intradermo-réaction à l'antigène de Frei.

Parfois aussi les formes typiques de l'adénopathie chancrelleuse n'offrent pas matière à discussion : l'importante lésion initiale, l'allure évolutive, l'orifice unique d'ouverture, parfois la chancrellisation de la peau sont autant d'éléments qui orientent d'emblée et que vient confirmer l'intradermo-réaction au vaccin anti-chancrelleux.

Mais il est des cas délicats, car ces formes relativement caractéristiques sont loin d'être les plus fréquentes, du moins au début de leur évolution. En sorte que au moment où l'on voit pour la première fois la plupart de ces malades, il est souvent prati-

quement impossible de déceler par l'examen clinique la nature de la maladie. Il n'y a pas en effet un seul des signes physiques caractérisant les formes typiques de la maladie de Nicolas-Favre qui ne puisse être en défaut ; la multiplicité des logettes ramollies, évoluant vers la peau et suppurant isolément, chacune pour son propre compte, le développement très étendu de la sclérose entre ces foyers de suppuration, l'extension profonde vers la fosse iliaque sont autant de symptômes excellents, survenant après plusieurs semaines d'évolution, mais qui manquent presque toujours dans les formes récentes et qui peuvent même dans certains cas ne jamais apparaître.

Les formes initiales de la maladie de Nicolas-Favre, constituées par une seule poche uniloculaire, fluctuante et suppurant en totalité, sans trace de fibrose existent. Rien ne permet de les distinguer cliniquement d'un bubon chancrelleux banal sans porte d'entrée nette.

C'est alors que l'exploration de l'allergie cutanée avec la méthode des intra-dermo-réactions prend tout son intérêt et en pratique dans les cas douteux on n'affirmera pas la maladie de Nicolas-Favre avant d'avoir, par tous les moyens, cherché à mettre en évidence l'infection chancrelleuse d'une part, constaté une réaction à l'antigène de Frei positive d'autre part.

Mais la positivité ou la négativité de la réaction de Frei sont-ils des signes sur lesquels on puisse

fonder une certitude et affirmer ou infirmer un diagnostic ?

Voyons quels résultats a donné son utilisation en clinique.

Dans les *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, Otto Jersild publie le résumé de ses recherches et aboutit aux conclusions suivantes :

1^o Sur 11 malades atteints de maladie de Nicolas-Favre cliniquement typique, la réaction de Frei est positive chez les 11, la réaction au Dmelcos est négative chez 9, douteuse chez 2 dont un ayant eu antérieurement un chancre mou ;

2^o Sur 4 malades atteints autrefois de maladie de Nicolas-Favre la réaction de Frei est positive chez les 4, tandis que la réaction au Dmelcos, se montre négative chez tous ;

3^o Sur 9 sujets témoins (3 blennorragies, 3 syphilis secondaire, 3 bubons chancrelleux) la réaction de Frei est négative chez 8, douteuse chez un, la réaction au Dmelcos négative chez 6, positive fortement chez les 3 sujets porteurs de bubon.

Gregorio, sur 20 malades atteints de paradénite trouve vingt fois la réaction de Frei positive avec une intensité différente mais toujours positive, tandis que la réaction au Dmelcos se montre constamment négative.

Les deux méthodes (intra-dermo au Dmelcos et au Frei) appliquées parallèlement, contrôlées l'une

par l'autre, se sont montrées concordantes et capables de se compléter mutuellement.

Voici les résultats qu'a obtenus Ravaut, en pratiquant des intra-dermo-réactions sur 26 sujets atteints de chancres mous et 27 sujets atteints de lymphogranulomatose.

1) Chez les 26 malades chancrelleux.

Sur 34 réactions au Dmelcos pratiquées :

31 ont été positives ou fortement positives ;
3 faiblement positives.

Sur 57 réactions au Frei :

54 ont été négatives ;
3 faiblement positives ou douteuses.

2° Chez les 27 malades lymphogranulomateux.

Sur 92 réactions à l'antigène de Frei :

90 résultats positifs (dont 76 nettement ou très fortement positifs, 14 faiblement positifs).

2 résultats négatifs (ces 2 réactions ont été négatives chez un même sujet au début de la maladie, la réaction est devenue ultérieurement positive chez ce malade).

Sur 68 réactions de Ito-Reenstierna :

53 résultats complètement négatifs ;
15 résultats douteux ou faiblement positifs.

En conclusion, dit Ravaut, la réaction de Frei s'est montrée constamment positive chez nos 27 sujets atteints de lymphogranulomatose.

En effet, les 2 réactions négatives, faites trop précocement, ne peuvent servir d'argument que pour préciser le délai d'apparition de l'état d'allergie cutanée, ce délai d'apparition peut être prolongé et il montre qu'on ne doit jamais rejeter le diagnostic de poradénite d'après une seule réaction de Frei négative, mais qu'il est nécessaire de répéter la réaction comme il a été fait dans ce cas.

Quant aux 15 réactions au Dmelcos faiblement positives, elles portent seulement sur 5 malades, de sorte que la proportion à retenir est celle-ci : chez 27 sujets atteints de poradénite, la réaction de Ito-Reenstierna a été dans 22 cas complètement négative, chez 5 malades elle est demeurée douteuse.

Nous allons voir quelle paraît être la signification de ces faits.

Tout d'abord, il paraît possible, étant donnée la fréquence du chancre mou, qu'un certain nombre de ces malades fussent d'anciens chancrelleux, même quand l'interrogatoire n'a pu révéler aucun antécédent net.

De plus, chez ces sujets, il s'est toujours agi de réactions faibles ou douteuses et surtout passagères. Elles tombaient régulièrement après 48 heures, de sorte que ces réactions faibles et passagères ne paraissent pas constituer un obstacle sérieux à condition qu'on ne lise pas trop tôt les résultats des épreuves.

3^o Les réactions ont été étudiées chez 24 sujets

témoins porteurs d'adénopathies suppurées inguinales ou cervicales (tuberculeuses ou mycosiques). L'existence d'infection chancrèlleuse dans les antécédents avait été écartée.

Sur 24 réactions d'Ito-Reenstierna :

20 résultats négatifs

4 douteux.

Sur 28 réactions de Frei.

26 résultats négatifs.

2 douteux.

Ainsi sur 177 réactions de Frei pratiquées on a obtenu les résultats suivants :

92 réactions dans la poradénite :	{	90 résultats +
	{	2 résultats —
57 chez des sujets chancrèlleux :	{	0 résultats +
	{	54 résultats —
	{	3 résultats ±
28 chez des sujets témoins :	{	0 résultats +
	{	26 résultats —
	{	2 résultats ±

Ces résultats sont éloquents et démontrent d'une façon péremptoire, la fidélité de la réaction de Frei qui n'a donné en quelque sorte que des résultats positifs chez les malades atteints de poradénite, tandis qu'elle s'est montrée constamment négative dans tous les autres cas.

Nous ne saurions trop insister maintenant sur l'association fréquente du chancre mou et de la lym-

phogranulomatose, tantôt simultanée par contamination unique, tantôt successive.

Toutes les formes associées se présentent d'une manière à peu près semblable. Ce sont des manifestations chancrélleuses qui se développent les premières. Le traitement par le Dmelcos cicatrise le chancre, améliore l'adénopathie. Mais au bout de trois à six semaines les lésions cessent d'évoluer vers la guérison, des fistules se forment, la périadénite se déclare, des placards scléreux profonds englobent les ganglions puis un bubon se ramollit. La maladie de Nicolas-Favre évolue sur l'emplacement de l'infection chancrélleuse.

Gaté et Charpy en rapportent une observation typique :

Ils ont observé un malade atteint de chancres mous typiques avec adénopathie inguinale d'aspect inflammatoire. L'intradermo-réaction au Dmelcos est positive, la réaction de Frei est négative. Six injections intraveineuses de Dmelcos font disparaître chancres et adénopathie. Le malade en apparence guéri un mois après, revient vingt jours plus tard présentant un bubon nouveau au même niveau que le précédent et d'aspect à peu près semblable. Aucune lésion génitale nouvelle. Un nouveau traitement au Dmelcos est cette fois inopérant. Mais une nouvelle réaction de Frei pratiquée est nettement positive. C'est l'inefficacité complète du traitement par le Dmelcos intra-veineux lors de la récurrence ganglionnaire qui leur a

donné l'éveil et c'est la réaction de Frei qui leur a donné la clef du diagnostic.

Ainsi donc, la plupart du temps, les lésions chancrelleuses ouvrent la scène. Sous l'influence du traitement l'adénopathie diminue de volume puis l'aspect typique de la poradénite se constitue.

En résumé : l'étude de l'allergie cutanée dans la maladie de Nicolas-Favre, comme dans l'infection chancrelleuse d'ailleurs, apporte des renseignements de la plus haute valeur théorique sur l'existence de réactions biologiques générales distinctes et irréductibles dans les deux maladies.

La réaction de Frei constitue par ailleurs un procédé pratique de diagnostic qui est incomparable en clinique. Et les lymphogranulomatoses au début, les formes hybrides d'adénopathies inguinales dont l'examen bactériologique et les autres inoculations restent parfois aussi impuissantes que la clinique à fixer l'étiologie peuvent facilement être classées aujourd'hui grâce aux réactions de Frei et de Ito-Reenstierna.

II. — La maladie de Nicolas-Favre et les autres adénopathies inguinales.

Si la réaction de Frei a moins d'importance pratique dans le diagnostic des autres adénopathies inguinales que dans celui du chancre mou son importance théorique n'est nullement négligeable

ne serait-ce que par le fait de sa négativité qui vient apporter un argument de plus encore à sa spécificité.

En effet, pratiquée par maints auteurs dans l'adénite suppurée banale l'intradermo-réaction s'est constamment montrée négative et l'on serait tenté de croire qu'elle est sur ce terrain sans aucun intérêt. Mais nous savons que la maladie de Nicolas-Favre peut parfaitement revêtir au début l'aspect d'une simple adénite évoluant d'une façon banale vers l'abcédation et l'on conçoit aisément qu'une réaction de Frei positive à un tel stade puisse orienter d'une façon particulièrement heureuse et efficace le traitement.

L'expérience est là qui prouve l'existence de telles formes, et l'intérêt de leur diagnostic. Et c'est ainsi que H. Gougerot et R. Cohen rapportent dans le *Bulletin de la société française de dermatologie et syphiligraphie* de juillet 1931, un cas d'adénite avec gros abcès unique, avec réaction de Frei positive. L'aspect assez banal de cette adénite n'aurait pu, cliniquement, faire poser un diagnostic précis ; celui-ci fut établi d'une façon tardive par une adénopathie lymphogranulomateuse typique.

Nous avons pratiqué à maintes reprises la réaction de Frei sur des malades porteurs d'adénopathies de type bacillaire, et toujours avec un résultat négatif. De même dans les adénopathies syphilitiques tertiaires.

Ce sont dans les formes associées que la réaction

de Frei vient apporter un appoint capital au diagnostic.

Nous avons déjà vu les résultats obtenus dans l'association de la maladie de Nicolas-Favre et du chancre mou, nous nous occuperons surtout maintenant de son association avec la syphilis.

Ici encore ce sont les manifestations syphilitiques qui ouvrent la scène. Sous l'influence du traitement le chancre disparaît, tandis que l'adénopathie augmente de volume et gagne la fosse iliaque, pour prendre l'aspect symptomatique typique de la lymphogranulomatose.

Dans tous les cas observés par Sézary et Lenègre, la maladie de Nicolas-Favre a été mise en évidence par une intradermo-réaction de Frei fortement positive. Ces auteurs s'élèvent contre l'avis de E. de Gregorio qui a écrit que l'infection syphilitique pouvait donner une réaction de Frei positive sans qu'il y eut maladie de Nicolas-Favre. « Nous nous inscrivons, écrivent-ils, contre cette opinion, car dans tous les cas de syphilis primaire que nous avons étudiés à ce point de vue, la réaction *s'est toujours montrée négative*. Nous nous inscrivons également contre une autre opinion de cet auteur qui prétend que la lymphogranulomatose peut s'accompagner de séro-réactions syphilitiques nettement positives. Nous pratiquons ces épreuves chez tous nos malades et *pas une seule fois*, nous ne les avons trouvées franchement positives chez des sujets indemnes de syphilis. »

On voit quelle valeur primordiale ces auteurs accordent à la pratique de la réaction de Frei dans le diagnostic des formes associées.

L'association d'une infection syphilitique et d'une infection lymphogranulomateuse a déjà été reconnue grâce aux réactions biologiques par différents auteurs : par Frei lui-même, après lui par Nicolas, par Favre, par Lebeuf, par Chevallier également qui estime que « la réaction de Frei a un intérêt presque pathognomonique, *même chez les syphilitiques secondaires.* »

*La réaction de Frei et les formes
anormales de la maladie
de Nicolas-Favre.*

**LES AFFECTIONS QU'ELLE A PERMIS
D'Y RATTACHER**

Les travaux cliniques modernes ont bien individualisé la lymphogranulomatose inguinale quatrième maladie vénérienne, transmissible aux animaux, mais dont l'agent étiologique demeure jusqu'à présent inconnu. Les manifestations précoces de cette affection consistent en un élément primitif vite curable et une adénopathie locale rebelle assez longtemps à la thérapeutique.

Aujourd'hui grâce aux recherches biologiques et en particulier à la réaction de Frei, le domaine de cette maladie s'étend et déborde largement le territoire que lui avaient assigné les premiers observateurs.

En effet elles nous ont appris qu'à côté de la forme classique de l'adénopathie inguinale dont le diagnostic est relativement aisé, il existait d'assez nombreuses formes atypiques et aberrantes dont la nature ne pouvait être soupçonnée jusqu'à l'emploi de la réaction de Frei.

1. — Formes inguinales atypiques.

La description classique de l'adénopathie inguinale, avec son large placard adhérent à la peau et aux plans profonds, avec ses petits abcès s'extériorisant à la peau par des fistules multiples, avec son adénopathie iliaque profonde, est loin de répondre à tous les cas.

Nous avons déjà parlé de la forme pseudo-chancrelleuse, forme à suppuration large, individualisée par Pautrier et par Gougerot, et qui ne peut être différenciée du bubon chancrelleux que par l'intra-dermo-réaction de Frei.

On peut aujourd'hui grâce à la réaction de Frei, comme l'ont montré Ravaut et Chevallier, faire entrer dans le cadre de la maladie de Nicolas-Favre un certain nombre d'adénites d'aspect banal qui correspondent sans doute le plus souvent à des formes de début qui restaient autrefois méconnues parce que leur diagnostic précoce par les moyens de la clinique est impossible.

C'est surtout chez la femme que ces formes frustes sont fréquentes, et elles échappent le plus souvent au diagnostic, à moins qu'on ne pratique la réaction de Frei ou qu'on sache l'existence de la maladie chez le conjoint.

Certaines complications, soit locales, soit générales, peuvent venir modifier encore la symptomatologie de la maladie de Nicolas-Favre.

Comme complication locale, on a signalé récemment l'éléphantiasis, et des manifestations cutanées à type d'érythème polymorphe ou noueux (Nicolas, Hellerström) qui soulignent bien le caractère d'infection générale que revêt parfois la maladie de Nicolas-Favre.

On conçoit que la pratique de l'intradermo-réaction de Frei soit d'un précieux secours pour le diagnostic de ces formes anormales et compliquées.

N'est-ce point encore à elle que l'on doit l'identification du bubon climatique avec la maladie de Nicolas Favre ?

Touraine et Hesse ont rapporté il n'y a pas longtemps encore à la Société de Dermatologie l'observation d'un individu venant de la Côte d'Ivoire et présentant un bubon climatique, avec réaction de Frei nettement positive, Schulmann celle d'un confrère Colombien, qui vit apparaître un bubon climatique sur le bateau qui l'amenait en France et dont l'évolution de l'affection fut en tous points celle de la maladie de Nicolas-Favre.

II. — Formes aberrantes.

Les formes aberrantes de la maladie de Nicolas-Favre dans lesquelles le virus lymphogranulomateux se localise ailleurs que dans les ganglions inguinaux ont été totalement méconnues jusqu'à ces dernières années, elles n'ont été révélées que par l'emploi de la réaction de Frei et confirmées dans quelques cas par l'inoculation au singe.

1^o FORME RECTALE ET GÉNITO-RECTALE.

Sous la haute autorité de Fournier le rétrécissement inflammatoire du rectum fut pendant longtemps considéré comme étant de nature syphilitique et décrit sous le nom de syphilome rectal. D'après Jersild, cette origine syphilitique avait été soutenue vingt-six ans auparavant par Larsen. L'absence de tout antécédent syphilitique chez des malades porteurs de rétrécissement rectal, confirmé plus tard par des réactions de Wassermann négatives, l'insuffisance du traitement, devaient faire naître le doute.

La présence d'abcès et de fistules venant s'ouvrir au périnée, la constatation de cellules géantes dans les examens anatomo-pathologiques des pièces prélevées au cours d'intervention chirurgicale firent naître la théorie tuberculeuse. On sait actuellement que la cellule géante n'est qu'une cellule réactionnelle nullement pathognomonique de la nature tuberculeuse de l'affection et seuls les cas dans lesquels le bacille de Koch a pu être retrouvé au niveau de la lésion peuvent être retenus comme tuberculeux.

Vint enfin la gonococcie dont l'agent causal put être retrouvé parfois dans les sécrétions purulentes émises par l'anus.

Dans bien des cas cependant, le Wassermann était négatif, le gonocoque absent ; il n'y avait

aucune raison pour penser à la tuberculose et l'on invoquait alors la répétition des traumatismes locaux pour expliquer le développement de la sténose rectale.

Ce traumatisme seul, sans aucune contamination vénérienne, paraissait à beaucoup insuffisant et Ravaut, puis Jersild, donnèrent pendant plusieurs années une part très importante au chancre mou anal ou péri-anal :

Telles étaient jusqu'à ces derniers temps les diverses théories invoquées et pour lesquelles bien souvent la preuve scientifique pure manquait.

La pratique des intradermo réactions à l'antigène de Frei, allait en quelque sorte révolutionner nos connaissances à ce sujet.

A. — L'origine lymphogranulomateuse du *rétrécissement rectal du type inflammatoire simple* a été étudiée en France, particulièrement par Bensaude et Lambling. La statistique de ces auteurs porte sur 24 cas de ce type, dont 18 donnèrent une réaction de Frei positive et dont le détail est le suivant :

1^o Rétrécissement rectal associé à un bubon inguinal (en suppuration ou cicatrisé) : 4 cas, 4 réactions de Frei positives ;

2^o Rétrécissement rectal associé à un œdème des grandes lèvres : 1 cas, 1 réaction positive ;

3^o Rétrécissement rectal associé à la fois à un bubon inguinal et à un œdème des grandes lèvres : 2 cas, 2 réactions positives ;

4^o Rétrécissement rectal simple sans manifestations génitales ou ganglionnaires : 14 cas, 11 réactions positives, 3 réactions négatives.

Si Bensaude et Lambling accordent une grande valeur à l'intradermo-réaction de Frei, ils n'en concluent pas moins que la maladie de Nicolas-Favre n'est pas la cause unique des rétrécissements dits inflammatoires du rectum et que la syphilis doit toujours être recherchée.

B. — Quand le rétrécissement du rectum s'accompagne de *lésions génitales ou anales*, son origine lymphogranulomateuse apparaît cliniquement avec plus d'évidence, car l'aspect de l'œdème éléphantiasique, la présence parfois de fistules multiples rappelle quelque peu l'aspect classique de la localisation inguinale de la maladie de Nicolas-Favre.

Sous le nom d'*esthiomène* on désigne un syndrome caractérisé par un ulcère chronique de la vulve accompagné de sclérose et d'hyperthrophie éléphantiasique, quelquefois énorme, intéressant les grandes lèvres, les petites lèvres, le clitoris, le périnée.

Le *syphilome ano-rectal de Fournier* est un syndrome constitué par un processus éléphantiasique de toute la région péri-anoale dont les tissus sont à la fois végétants et durs avec des ulcérations et des fistules multiples.

Étudiées ensuite par Jersild ces deux affections peuvent se réunir en une seule, c'est le *syndrome génito-ano-rectal de Jersild*.

Dans un article publié en 1928 dans la *Klinische Wochenschrift* et intitulé *Chancre vulvaire chronique éléphantiasique et syphilome ano-rectal considérés comme phénomènes consécutifs à la lymphogranulomatose inguinale*, Frei et Alice Koppel rapportent cinq observations prises à la clinique dermatologique à Breslau.

Dans un cas il s'agissait d'esthiomène, dans un autre de syphilome ano-rectal, dans les trois autres de syndrome génito-ano-rectal. Cliniquement on avait constaté dans un cas qu'il s'agissait de lymphogranulomatose inguinale, dans un autre le tableau clinique rappelait nettement cette maladie, dans un autre encore, dans les deux derniers cas seulement rien ne faisait prévoir la nature de l'adénopathie mais la réaction à l'antigène lymphogranulomateux permettait d'affirmer qu'il s'agissait de lymphogranulomatose inguinale. Pratiquée d'ailleurs dans les cinq cas elle a été *constamment positive*.

En 1919, à la Société allemande de Dermatologie de la République Tchécoslovaque, A. Koppel publiait 3 nouveaux cas (2 cas d'esthiomène, 1 cas de syndrome rectal avec sécrétions sanguines et purulentes par l'anus) frappant tous trois le sexe féminin, précédés par une lymphogranulomatose inguinale typique, *avec réaction de Frei fortement positive*.

A la suite de la communication de Koppel, Sameck publia l'observation d'une femme de 23 ans,

présentant des écoulements de sang et de pus par l'anus avec troubles de la défécation. La réaction de Frei était chez elle *nettement positive*.

Il faut citer la même année 2 cas de Fisher, un de Brinitzer (de Hambourg) concernant un syndrome génito-ano-rectal et un de la clinique universitaire de Breslau : syphilome ano-rectal. Dans tous ces cas l'intra-dermo-réaction de Frei était positive.

En 1930, Jersild publie dans les *Annales de Dermatologie* son mémoire sur « l'Étiologie du soirdisant syphilome rectal, éclairée par les intra-dermo-réactions ». Cet auteur ayant eu l'idée de rechercher ses anciennes malades atteintes de « syphilome ano-rectal (et dont il avait publié les observations avant que ne fut connue la réaction de Frei) put en retrouver 2 sur 7. Dans les 2 cas la réaction fut fortement positive de même que chez 3 autres malades présentant dans 2 cas un syphilome ano-rectal, et dans le troisième un éléphantiasis génito-ano-rectal.

Frei dans un article paru en février 1930 fait un résumé de ses travaux sur cette question. Il signale 16 cas d'ulcère [chronique éléphantiasique de la vulve et de l'anus où son intra-dermo-réaction a été positive.

En 1931 Barthels et Biberstein relatent encore 8 observations dont 7 concernant le sexe féminin.

Nicolas, Favre, Massia et Lebeuf rappellent dans leur article 2 observations rapportées par eux à la Société de dermatologie et de syphiligraphie le

20 novembre 1930 et le 5 janvier [1931, concernant 2 cas de rétrécissement ano-rectal élephantiasique avec ulcération et fistules. Dans les 2 cas la réaction de Frei fut positive alors que l'intradermo-réaction au Dmelcos restait négative.

Dans l'article de Gregorio y Garcia Serrano, on relève 5 cas d'ulcères chroniques d'origine lympho-granulomateuse dont 4 où la lésion rectale était accompagnée d'ulcérations de la vulve. Dans tous les cas la réaction de Frei fut positive.

Récemment, Ravaut, Levaditi, Lambling et Cachera ont rapporté une observation concernant une ano-rectite aiguë ulcéro-végétante où l'intra-dermo-réaction de Frei était fortement positive, tandis que la recherche des autres infections vénériennes était négative.

Plus récemment encore Lœderich, Levaditi, Mamou et Beauchesne ont publié une observation concernant cette fois un rétrécissement du rectum du type inflammatoire pur, chronique, où la sténose serrée était constituée déjà depuis trois ans. La réaction de Frei était fortement positive, l'intradermo-réaction au Dmelcos et le Wassermann étaient négatifs ainsi que la recherche du gonocoque. L'inoculation au singe d'un fragment biopsié de muqueuse rectale produisit la maladie expérimentale chez cet animal, ce qui confirmerait d'une façon éclatante la valeur de la réaction de Frei.

Dans les *Annales des maladies vénériennes* de juin 1933, Senèque dit : « Actuellement on peut con-

clure qu'en l'absence de bacille de Koch et d'inoculation positive au cobaye le rétrécissement avec abcès et fistules est de nature lymphogranulomateuse si la réaction de Frei procure un résultat positif. »

« Il faut, ajoute-t-il, dans tous les cas de rétrécissement inflammatoire du rectum recourir à la réaction de Frei simultanément avec la réaction au Dmelcos, le Wassermann, la recherche du gonocoque et l'ensemencement au cobaye. »

C. — Une troisième forme clinique intéressante est constituée par un rétrécissement du rectum avec cellulite étendue à tout le petit bassin. Ce syndrome est cliniquement connu depuis longtemps et décrit notamment dans la thèse de Kuss sous le nom de « rétrécissement péricolique pelvien ». Les lésions consistent en un bloc fibreux formant une véritable virole autour de l'intestin dont la muqueuse reste saine. Aussi Deroche considère-t-il cet état comme un faux rétrécissement par compression. La lésion essentielle est une cellulite du petit bassin que cet auteur attribuait à l'infection subaiguë d'origine utéro-annexuelle.

Ce sont Barthels et Bilberstein qui les premiers signalèrent dans des cas de ce genre, le résultat positif de la réaction de Frei. Dans leur mémoire ils rapportaient deux observations de cellulite diffuse, cartonnant tout le petit bassin avec lésion de périmérite et de périsalpingite.

En France l'observation publiée par Ravaut, Senèque et Cachera est venue confirmer la réalité de tels faits. Elle concerne une femme de vingt-et-un ans souffrant de pelvipéritonite avec utérus bloqué et lésions annexielles bilatérales en même temps que d'un rétrécissement rectal avec grosse infiltration péri-rectale. Toutes les recherches étiologiques furent négatives, sauf la réaction de Frei qui fut fortement positive.

En effet, ce qui fait que chez la femme la maladie de Nicolas-Favre paraît moins fréquente c'est que les lésions peuvent être haut situées au niveau de l'utérus et entraîner des réactions de pelvi-métrite, de péri-rectite. C'est pourquoi Senèque demande que la réaction de Frei soit appliquée aux lésions génitales chez la femme s'il existe un empâtement diffus du petit bassin.

Ainsi certains cas de péri-méto-salpingites où l'on ne trouve ni gonococcie ni infection puerpérale, ni séquelles d'hématocèle peuvent relever de la lymphogranulomatose. C'est la pratique seule de la réaction de Frei qui permettra de les découvrir et qui nous renseignera sur leur fréquence.

D. — Par la pratique systématique de la réaction de Frei, Ravaut et Lambling ont étendu le champ des formes ano-rectales de la maladie de Nicolas-Favre en y incorporant certaines rectites subaiguës sans sténose et certains abcès fistulisés de la marge de l'anus que l'on attribue généralement à la tuberculose.

Ces auteurs ont en effet observé un malade porteur d'adénopathie inguinale lymphogranulomateuse chez qui se développa, trois mois plus tard, un abcès de la marge de l'anus qui se fistulisa.

On voit l'intérêt que présente la pratique de la réaction de Frei qui devra être faite avant d'attribuer la fistulisation à la tuberculose.

2^o AUTRES FORMES ABERRANTES.

A côté des localisations rectales et génitales de la lymphogranulomatose il convient de réserver une place à d'autres manifestations à distance dont l'étude n'est encore qu'ébauchée aujourd'hui mais que la pratique de la réaction de Frei étendra certainement.

A. — *Formes avec adénopathies cervicales ou axillaires.* Si, en raison de son origine vénérienne, la maladie de Nicolas-Favre atteint presque toujours les ganglions inguinaux, on conçoit qu'elle puisse exceptionnellement s'inoculer dans une autre région. On connaît depuis longtemps déjà un cas de lymphogranulomatose axillaire survenue chez un chirurgien à la suite d'une piqûre au cours d'une opération sur des ganglions lymphogranulomateux. Gaté, dans sa thèse relate, l'histoire d'une adénopathie cervicale dont la biopsie révéla des lésions identiques à celles de la lymphogranulomatose inguinale.

Il importe donc en présence d'une adénopathie suppurée de cause inconnue de penser à la maladie de Nicolas-Favre et de pratiquer la réaction de Frei.

B. — Nous citerons encore l'observation de Chevallier et Bernard qui observèrent un cas de méningite atténuée révélée cliniquement par une céphalée et des douleurs osseuses, survenant chez une femme atteinte depuis huit mois d'une maladie de Nicolas-Favre typique. La ponction lombaire ramena un liquide clair, avec hyperalbuminose et lymphocytose et toutes les réactions sérologiques et recherches bactériologiques restèrent négatives, en dehors de la réaction de Frei qui était fortement positive. Ce cas, disent-ils, pose « la question de l'existence d'une localisation nerveuse secondaire de la lymphogranulomatose. »

On voit donc combien la maladie de Nicolas-Favre déborde largement le cadre des adénopathies inguinales pour atteindre de nombreux domaines.

C'est à la réaction de Frei qu'elle doit cette extension et nous nous résumerons en disant qu'elle s'est montrée positive dans :

- 1° Le rétrécissement inflammatoire isolé du rectum ;
- 2° Le rétrécissement du rectum associé à une lymphogranulomatose ganglionnaire inguinale ;
- 3° Le rétrécissement inflammatoire du rectum associé à :

- a) L'œdème vulvo-périnéo-anal qui constitue le syndrome de Jersild.
- b) L'éléphantiasis de la vulve avec ulcérations génitales qui constitue l'esthiomène.
- c) des cellulites de tout le pelvis avec péri-mérite et périsalpingite ;
- d) des fistules péri-anales qui peuvent d'ailleurs s'observer isolément.

4° Dans certaines anorectites subaiguës en l'absence de toute lésion sténosante du rectum accompagnées ou non de fistules péri-anales.

On voit combien sont multiples et polymorphes les formes atypiques de la maladie de Nicolas-Favre et quel est l'intérêt pour leur découverte et leur individualisation de la pratique de l'intradermo-réaction de Frei.

Observations

OBSERVATION I (Personnelle).

M. R... Paul, âgé de 42 ans, vient à l'hôpital Necker, le 10 mars 1933, envoyé au D^r Levy par son médecin qui le soigne depuis quelque temps déjà pour une rectite rebelle.

C'est quinze jours environ avant qu'il ne consulte qu'il a commencé à éprouver les premiers symptômes sous forme d'une gêne douloureuse au niveau de l'anus, s'accompagnant de ténésme et de douleur à la défécation, troubles que le malade attribua à des hémorroïdes.

Le D^r Levy le traite pendant quelques jours par des pansements rectaux à la glycérine et constate bientôt la présence d'une petite ulcération avec bourgeons sur la partie postérieure du rectum, en même temps qu'une adénopathie a fait son apparition dans l'aîne droite.

Le D^r Levy l'adresse alors au D^r Rabut, à Saint-Louis, qui, le 15 mars, lui fait une intradermo-réaction au Dmelcos et une à l'antigène de Frei, réactions qui se montrent toutes deux négatives.

Le D^r Levy le traite pendant quelques jours encore, mais son adénopathie inguinale augmentant et se ramollissant, il l'adresse au D^r Lœderich, salle Lefort, qui suspecte aussitôt une maladie de Nicolas-Favre.

A ce moment, le malade est porteur d'une adénopathie ingui-

nale droite du volume d'un œuf, fluctuante, et sur le point de s'ouvrir.

Au niveau du rectum, on constate la présence d'un bourgeon ulcéreux dont le Dr Levy prélève un fragment aux fins d'inoculation au singe.

Le 25 mars, je lui fais simultanément une injection intradermique au Dmelcos, une à l'hémostyl, l'autre à l'antigène de Frei.

La lecture pratiquée le 29 mars montre une réaction de Frei fortement positive, tandis que l'intradermo-réaction au Dmelcos et à l'hémostyl sont négatives.

La réaction de Bordet-Wassermann est négative, la formule sanguine montre seulement une légère leucocytose.

Sous l'influence du traitement radiothérapique, l'adénopathie qui ne s'est pas ouverte a diminué lentement de volume.

Le 2 mai, je pratique une nouvelle intradermo-réaction à l'antigène de Frei. Au bout de 48 heures, réaction érythémateuse très marquée; le 6 mai, je constate la formation d'un petit abcès dont le pus examiné est rigoureusement stérile.

L'inoculation au singe est venue apporter la preuve de la nature lymphogranulomateuse des lésions et démontrer l'intérêt de la réaction de Frei et sa haute valeur.

Cette observation est particulièrement intéressante par le fait que les lésions rectales ont précédé l'adénopathie inguinale d'une part, d'autre part parce qu'elle montre le délai nécessaire à la constitution de l'allergie, celle-ci allant s'accroissant, comme l'a mis en évidence la dernière réaction de Frei qui s'est accompagnée d'une réaction pustuleuse.

OBSERVATION II (personnelle).

M. B... Charles, entre salle Lefort à l'Hôpital Necker (service de M. Lœderich), porteur d'une adénopathie inguinale droite, dont le début remonte à un mois et demi.

Elle a la grosseur d'une petite orange molle et légèrement fluctuante. On note à côté deux autres masses ganglionnaires de la grosseur d'un haricot.

Le malade, par ailleurs, est atteint de tuberculose pulmonaire fibreuse, peu évolutive.

L'examen ne montre la présence d'aucune autre adénopathie cervicale ou axillaire.

Floculation à la résortine — 23.

La réaction de Bordet-Wassermann est négative.

Le 15 octobre 1932, on pratique une intradermo-réaction au Dmelcos qui est négative.

Le 20 octobre, *on fait une réaction de Frei qui est fortement positive.*

Ultérieurement son adénopathie ponctionnée et traitée par les injections de glycéine est entrée en voie de guérison. Une réaction de Frei pratiquée à nouveau deux mois après s'est également montrée *fortement positive.*

Par ailleurs, le pus de son adénopathie prélevé a servi à la préparation d'un antigène qui s'est révélé excellent.

OBSERVATION III (Gaté et Charpy).

(*Bulletin Société Dermatologique*, mars 1931)

Maladie de Nicolas-Favre et chancre mou.

Malade atteint de chancres mous typiques avec adénopathie inguinale d'aspect inflammatoire en décembre 1930.

L'intradermo-réaction au Dmelcos est fortement positive. La réaction de Frei est négative.

Le malade en apparence guéri le 6 janvier 1931 revient 20 jours plus tard présentant un bubon nouveau au même niveau que le précédent et d'aspect à peu près semblable. Aucune lésion génitale nouvelle.

Un nouveau traitement au Dmelcos est cette fois inopérant.

La réaction de Frei est nettement positive le 10 février.

C'est l'inefficacité complète du traitement par le Dmelcos intra-veineux lors de la récidence ganglionnaire qui leur a donné l'éveil ; c'est l'intradermo-réaction de Frei qui leur a donné la clef du diagnostic.

Les lésions chancrélleuses ouvrent la scène, sous l'influence du traitement l'adénopathie diminue de volume puis l'aspect typique de la poradénite se constitue.

OBSERVATION IV (Sézary, Lenègre).

Infection mixte syphilo-lymphogranulomateuse.

Cl... Raymond, 29 ans, garçon de café, vient consulter le 26 décembre 1931 pour un chancre induré du sillon balano-préputial datant de 15 jours environ. L'adénopathie inguinale droite a un volume insolite, les réactions de Bordet-Wassermann et de Hecht sont déjà fortement positives.

Le traitement arséno-bismuthique cicatrise le chancre, mais reste sans action sur les ganglions.

Bien que l'intradermo-réaction de Ito-Reenstierna soit négative, on pratique six injections intra-veineuses de Dmelcos pendant le mois de janvier 1932 : l'adénopathie augmente de volume et gagne la fosse iliaque droite formant un bloc volumineux rouge et tuméfié.

L'intradermo-réaction de Frei est fortement positive le 17 février et la lymphogranulomatose inguinale prend sa symptomatologie typique.

En mars, ramollissement, suppuration et ouverture, le pus retiré par ponction des ganglions a servi pour la préparation d'un excellent antigène de Frei.

OBSERVATION V (Nicolau).

Ulcère chronique de la vulve.

Femme, 26 ans, début de la maladie il y a un an, par une petite ulcération diagnostiquée en ville, comme chancre mou. Actuellement on constate sur la face interne de la petite lèvre droite, une ulcération de la grosseur d'une pièce de cinq francs à contour irrégulier et à bords partiellement décollés qui se perd vers la partie correspondante de l'entrée du vagin. La petite lèvre droite hypertrophiée comme un œuf de poule.

La réaction de Frei fortement positive. La réaction de Ito et la recherche des bacilles de Ducrey négatives. Les réactions sérologiques également négatives.

OBSERVATION VI (Marcel Pinard).

Rétrécissement du rectum avec éléphantiasis vulvaire chez ancienne syphilitique.

Mme Her..., 37 ans, entre le 14 novembre 1932 à Cochin pour rétrécissement du rectum et éléphantiasis vulvaire.

C'est une ancienne syphilitique. Antécédents nets. B.-W. ++ en 1923, plusieurs séries de piqûres.

Le rétrécissement du rectum semble constitué depuis 1928, l'éléphantiasis vulvaire date de janvier 1932.

L'examen montre une infiltration anale et péri-anale, l'anus rouge est béant, infiltré, des végétations en chou-fleur s'aperçoivent tout autour de l'anus envahissant même la région vulvaire et péri-vulvaire.

L'éléphantiasis est surtout marqué au niveau des grandes lèvres.

La malade est en état de gestation. Hecht, B.-W., Desmoulière, Kahn négatifs ; gono-réaction négative, pas de gono à l'examen de plusieurs lames.

Le Vernes-résorcine est à 42.

Intradermo au Dmelcos négative. Deux réactions de Frei ont été successivement positives.

Le mari examiné présente une sérologie négative. Dmelcos négatif. Deux réactions de Frei faites avec des antigènes différents sont fortement positives.

Ce cas pose la question de l'existence de porteurs de germes sains dans la maladie de Nicolas-Favre.

OBSERVATION VII (personnelle).

Sclérose éléphantiasique ano-rectale.

Femme, 38 ans, présente depuis 5 ans une sclérose éléphantiasique ano-rectale avec striction tellement prononcée de l'organe qu'elle nécessita il y a 2 ans un anus contre nature.

Aucune réaction ganglionnaire dans les aines.

La réaction d'Ito-Reenstiarna et les réactions sérologiques sont négatives. La réaction de Frei est fortement positive.

OBSERVATION VIII

Ulcère chronique de la vulve.

Femme 35 ans, ulcère étendu de l'entrée du vagin datant de 7 ans tuméfaction semi-dure des grandes lèvres qui atteignent chacune les dimensions d'un œuf de poule.

La guérison de l'ulcère a été obtenue par diathermo-coagulation.

La réaction de Frei pratiquée une année après est encore fortement positive. La réaction au Dmelcos et les réactions sérologiques sont négatives.

OBSERVATION IX

Homme 40 ans. Il y a 12 ans, ulcération passagère sous-préputiale suivie d'adénite suppurée double, qui a nécessité l'extirpation des ganglions.

Quelques mois plus tard tuméfaction du penis et du scrotum. Actuellement le fourreau du penis et le prépuce sont le siège d'un œdème semi-dur, non inflammatoire qui double le volume de l'organe. Le scrotum est également tuméfié, presque triplé de volume, recouvert d'une peau granuleuse.

Les réactions au Dmelcos et sérologiques sont négatives, réaction de Frei très fortement positive (Nicolau).

OBSERVATION X

Femme 30 ans, il y a une année adénite inguinale double suppurée, ouverte spontanément par des orifices multiples ayant duré 4 mois.

Peu de temps après les petites lèvres ainsi que le capuchon clitoridien commencèrent à se tuméfier pour atteindre petit à petit les dimensions d'un quart d'orange.

Réaction de Frei fortement positive. Réactions d'Ito-Reensternia et sérologiques négatives.

OBSERVATION XI

(Observation très intéressante due à Chevallier et Jean Bernard).

OEdème chronique périnéatique.

Eva P..., 24 ans, prostituée, la lésion qu'elle présente dure sans modifications depuis plusieurs années et a justifié déjà plusieurs séjours à l'infirmerie spéciale de Saint Lazare.

C'est un bourrelet d'œdème qui entoure le méat urinaire et épargne le reste de la vulve. La couronne saillante est d'un blanc rosé un peu plus pâle que la muqueuse voisine, le tégument en est lisse, il donne l'impression d'être distendu. Aucune ulcération 5 à 6 dépressions venant de la périphérie et se dirigeant vers le méat sans l'atteindre lobulent grossièrement et incomplètement en quelques mamelons le bourrelet. Celui-ci est large d'environ 1 centimètre en sorte que la masse œdémateuse centrée par l'urètre a un diamètre d'environ 2 centimètres. La consistance en est ferme sans être dure, le doigt ne laisse pas d'empreinte, l'indolence est parfaite.

En somme on se trouve en présence d'une inflammation œdémateuse torpide typique.

En dehors la tumeur est bien limitée, elle se relie à la muqueuse saine par une pente arrondie. L'intérieur de la muqueuse urétrale est normal. La miction ne détermine d'ailleurs aucune douleur et se fait normalement. Le palper montre que l'œdème ferme

englobe l'urètre sur une hauteur de 2 centimètres environ. Il remonte à peu près jusqu'au ligament sous-pubien et finit brusquement. Anus, rectum, vagin normaux. Aucune adénopathie iliaque, inguinale ou autre. Apyrexie.

Syphilis ancienne traitée par le bismuth. *Réaction de Frei positive*. Le lendemain de l'injection intra-dermique fluxion modérée rouge qui s'atténue le jour suivant et disparaît le quatrième. Mais le neuvième jour réapparition d'une papule rose et ferme qui augmente jusqu'au quatorzième jour pour persister longtemps en s'atténuant lentement. Le vingt-cinquième jour existe une papule ferme de 1 centimètre sur 5 millimètres environ.

L'antigène utilisé ayant été éprouvé et s'étant toujours montré inoffensif chez des sujets normaux ou atteints d'affections diverses, nous pouvons, disent-ils, conclure à la grande valeur de la réaction.

Ceci se passait au mois de juillet 1932, époque à laquelle ces auteurs rapportent cette observation.

Au mois de novembre 1932, la malade, perdue de vue pendant plusieurs mois, se présente de nouveau à eux. L'œdème s'est étendu. Il a envahi toute la vulve, en particulier la grande lèvre et la petite lèvre droites, un peu le capuchon du clitoris et la partie supérieure de l'orifice vulvaire, faisant saillir les caroncules myrtiformes en pseudo-végétations. Après quelques jours de repos et de traitement par l'antimoine, l'œdème a beaucoup diminué, mais il persiste nettement un épaississement des issus.

En somme après un début anormal, la maladie prend un aspect classique. Une *réaction de Frei* faite à nouveau était toujours fortement positive.

OBSERVATION XII (Chevallier)

Réaction de Frei positive chez un italien atteint depuis plus d'un an d'un syndrome de Banti classique qui vient de se compliquer d'ascite.

Cette réaction fut d'intensité extrême, pour quelques gouttes de liquide il se produisit une énorme papule entourée d'une aréole érythémato-œdémateuse plus large qu'une paume de main. Après une dizaine de jours seulement la lésion se réduisit à une grosse papule (bout de pouce). Cette papule indurée et rouge foncée persista encore grosse comme le bout du doigt après quatre semaines. Elle a été faite à la partie moyenne de la face antéro-externe de la cuisse, elle s'est accompagnée dans l'aîne correspondante d'une pléiade de ganglions gros comme des noisettes et indolores. Cette réaction pose trois problèmes :

I. — S'agit-il d'une inoculation de la maladie ? Contre cette hypothèse on peut donner : a) l'antigène a été stérilisé à 58° par tyndallisation.

b) Une quinzaine d'autres intradermo-réactions ont été faites avec le même antigène, les unes négatives, les autres positives mais non exagérées comme celle-ci.

c) Les inoculations intra-dermiques de ganglions paradéniques broyés peuvent bien produire des accidents pareils à ceux de cette observation mais après une incubation latente de quelques jours qui a manqué ici et si curieux que cela paraisse sans donner d'adénopathies inguinales (3 cas).

II. — S'agit-il d'une infection surajoutée ? Le type de la réaction et la comparaison des réactions faites chez d'autres malades excluent cette hypothèse.

III. — S'agit-il d'une sensibilité spéciale du malade aux pro-

téides? Non, des réactions de contrôle ont été faites qui se montrèrent négatives ou faibles suivant les produits employés.

IV. — Il reste donc que ce splénomégalique a été extrêmement sensible à l'antigène de Frei et nous pouvons nous demander si le malade n'aurait pas eu antérieurement une maladie de Nicolas-Favre qui ne lui aurait laissé aucun souvenir mais qui, à la faveur de son état, expliquerait la positivité et l'intensité de la réaction de Frei.

Conclusion.

L'étude de l'allergie cutanée par l'intradermo-réaction de Frei dans la maladie de Nicolas-Favre est une épreuve biologique d'un intérêt considérable :

I. — L'expérience prouve, chaque jour davantage, qu'elle doit être considérée comme *absolument spécifique*.

II. — C'est de toutes les épreuves biologiques la plus simple à exécuter, la plus féconde en résultats et la possibilité d'obtenir des antigènes actifs d'origine animale ouvre des perspectives d'avenir importantes pour l'extension et la pratique de cette réaction.

III. — Elle a fait la preuve nosologique de la maladie de Nicolas-Favre.

IV. — Elle permet à l'heure actuelle de poser avec certitude le diagnostic immédiat ou rétrospectif de cette maladie.

V. — Elle a élargi considérablement le cadre de la maladie de Nicolas-Favre en permettant de con-

naître de nombreuses formes anormales et d'y rattacher des affections dont l'étiologie était insoupçonnée jusqu'à présent.

La maladie de Nicolas-Favre déborde singulièrement le champ de la vénéréologie pour intéresser toutes les branches de la médecine générale et il n'est pas douteux que l'application systématique de la réaction de Frei sera encore fertile en résultats.

Vu : le Doyen,
ROUSSY.

Vu : le Président de la thèse,
M. BEZANÇON.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Frei (W.)*. — Newskin test in inguinal lymphogranuloma (Klin. Wochenschr., 4, 2145-2149, 5 nov. 1925; J. A. M. A., 85, 2000, 19 déc. 1925).
- Beitrag zur spezifität der lymphogranuloma inguinale reaktion (Klin. Wochenschr., 6, 2042-2044, 22 oct. 1927).
- Frei (W.)* et *Hoffmann (H.)*. — Positive intracutaneous pus reaction in 31 cases (Arch., 179-199, 1927).
- Hellerström (S.)*. — Intradermo-réaction dans la lymphogranulomatose inguinale (Compte rendu Soc. de Biol., 97, 1168-1170, 28 oct. 1927).
- Fuhs (H.)*. — Specific reaction in diagnosis : clinical report (Acta derm. venereol., 9, 222-223, oct. 1928).
- Kitchewatz (M.)*. — La spécificité des réactions allergiques dans la maladie de Nicolas-Favre (Bull. soc. franç. de dermat. et syph., 35-53, janvier 1928).
- Nicolas (J.)*, *Favre (M.)* et *Lebeuf (F.)*. — L'intradermo-réaction dans la lymphogranulomatose inguinale (J. de méd. de Lyon, 11, 295-298, 20 mai 1930).
- Jersild (O.)*. — Intradermal reactions in chancroïd and inguinal lymphogranuloma with special regard to etiology of so called ano-rectal syphiloma (Hospitalstid. 73, 217-251, 20 févr. 1930. Ann. de dermat. et syph., 1, 577-608, juin 1930).
- Nicolas et Favre (M.)* et *Lebeuf (F.)*. — L'intradermo-réaction dans la lymphogranulomatose inguinale (Bull. soc. franç. de dermat. et syph., réunion dermat. Lyon), 37, 751-756, juillet 1930).

- Le Cat.* — L'intradermo-réaction dans la lymphogranulomatose inguinale et ses localisations aberrantes (Thèse de Lyon, 1930-1931).
- Freudenthal (W.)*. — Unspezifische Wassermann usw. reaktion bei lymphogranuloma inguinale (Deutsche med. Wochens., 56, 2216, décembre 1930).
- Nicolas (J.) et Favre (M.) et Lebeuf (F.)*. — Lymphogranulomatose inguinale. Intradermo-réactions et intradermo-inoculation du produit du râclage du gland (Bull. soc. franç. de dermat. et syph., 38, 105, janvier 1931).
- Fournier et Morel*. — Lymphogranulomatose inguinale subaiguë avec intra-dermo-réaction de Frei positive (Com. méd. des Bouches-du-Rhône, séance du 20 nov. 1931).
- Bensaude (R.) et Lambling (A.)*. — Le rôle de la maladie de Nicolas-Favre dans l'étiologie du rétrécissement inflammatoire du rectum. Etude de 21 cas par l'intradermo-réaction de Frei (Compt. rend. soc. de biol., 108, 1050-1053, 18 décembre 1931).
- Ravaut (P.), Senèque (J.) et Cachera (R.)*. — Réaction de Frei positive chez une malade atteinte de périmérite et péri-salpingite avec rétrécissement du rectum et fistules péri-anales (Bull. soc. franç. de dermat. et syph., 38, 1450-1456, décembre 1931).
- Lohe (H.) et Blümneers (K.)*. — Nouvelles observations sur la lymphogranulomatose inguinale (Mediz. Klin., n° 17, 24 avril 1931).
- Bartels et Biberstein*. — Elephantiasis pénéo-scrotal et lymphogranulomatose inguinale (Brum's Beitrage zur Klinisch. Chirurgie, n° 3, 30 mai 1931).
- Fabre (J.)*. — Les intradermo-réactions dans le chancre simple, la blennorragie et la lymphogranulomatose inguinale (Toulouse méd., n° 13, 1^{er} juillet 1931).
- Nicolas (J.), Fabre (M.), Massia (G.) et Le Cat (F.)* — Nouveau cas de rétrécissement ano-rectal éléphantiasique avec intradermo-réaction de Frei positive et examen histolo-

gique (Bull. soc. franç. de derm. et syph., 26 février 1931, Lyon, n° avril 1931, p. 487).

Gaté (J.) et Charpy (J.). — Valeur respective de la réaction de Frei et de l'action des injections intraveineuses de Dmelcos dans le diagnostic différentiel de la maladie de Nicolas-Favre et du bubon chancrelleux (à propos de 2 malades) (Bull. soc. franç. de derm. et syph., 26 février 1931, Lyon, n° 4, avril 1931, p. 487).

Jersild (O.). — Quatre nouveaux cas de syphilome ano-rectal et d'esthiomène avec intradermo-réaction de Frei positive (Bull. soc. franç. de derm. et syph., 8 mars 1931, Strasbourg, n° 4, avril 1931, p. 537).

Nicolas (J.), Favre (M.) et Lebeuf (F.). — L'intradermo-réaction aux divers antigènes spécifiques dans la maladie de Nicolas-Favre. Ses modalités. Ses variations au cours des associations avec la syphilis et la chancrelle (Bull. soc. franç. de derm. et syph., 9 mars 1931, Strasbourg, n° 4, avril 1931, p. 552).

— Les réactions cutanées aux antigènes non spécifiques (chancrelleux et tuberculeux) dans la maladie de Nicolas-Favre (Bull. soc. franç. de derm. et syph., 8 mars 1931, Strasbourg, n° 4, avril 1931, p. 558).

Hellerström. — Expériences avec l'intradermo-réaction dans la maladie de Nicolas-Favre (Bull. soc. franç. de derm. et syph., 8 mars 1931, Strasbourg, n° 4, avril 1931, p. 150).

Jersild (O.). — Considérations sur l'intra-épidermo-inoculation M. Ravaut (Bull. soc. franç. de derm. et syph., 8 mars de 1931, Strasbourg, n° 4, avril 1931, p. 563).

Gougerot (H.) et Cohen (R.). — Etude de l'intradermo-réaction de Frei sur quelques malades (Bull. soc. franç. de derm. et syph., n° 5, 21 mai 1931, p. 763).

— Adénite à gros abcès unique avec réaction de Frei positive, formation tardive d'une adénite à type Nicolas-Favre (Bull. soc. franç. de derm. et syph., n° 7, juillet 1931, p. 1105).

- Ravaut (P.), Senèque et Cachera (R.).* — Réaction de Frei positive chez une malade atteinte d'annexite et de rétrécissement du rectum avec fistules, résultat du traitement médical (Bull. soc. franç. de derm. et syphil., n° 9, 10 décembre 1931, p. 1450).
- Hillemand (P.).* — Maladie de Nicolas-Favre et rétrécissement du rectum (Sciences et thérapeutique, juillet 1932).
- Bensaude (R.) et Lambling.* — Maladie de Nicolas-Favre et lésions ano-rectales, sténose, anorectite simple, fistules isolées (Paris médical, n° 18, 30 août 1932).
- Charpy (J.).* — Association de chancres et de lymphogranulomatoses (Bull. soc. derm. et syph., Lyon, séance du 28 janvier 1932, n° 3, 10 mars 1932).
- Chevallier (P.), Moricard (R.) et Lévy-Bruhl (M.).* — Réaction de Frei extrêmement positive chez un homme atteint de splénomégalie primitive cryptogénétique compliquée récemment d'une ascite (Bull. soc. derm. et syph., n° 1, 14 janvier 1932, p. 105).
- Chevallier (P.), Moricard (R.) et Ely.* — Maladie de Nicolas-Favre conjugale avec aspect typique de Nicolas-Favre chez la femme (Bull. soc. derm. et syph., n° 1, 14 janvier 1932, p. 187).
- Gaté (J.), Michel (P.) et Morel (H.).* — Associat. de bubon chancrolier et de mal de Nicolas-Favre conjugale (Bull. soc. derm. et syph. Lyon, séance du 28 janvier 1932, n° 3, 10 mars 1932, p. 355).
- Gaté (J.), Guilleret (P.) et Perret (G.).* — Bubon inguinal mixte chancrolier et lymphogranulomateux. Intradermo réaction positive aux deux antigènes (Bull. soc. derm. et syph. Lyon, séance du 28 janvier 1932, n° 3, 10 mars 1932, p. 361).
- Gougerot.* — A propos de la communication de M. Tersild (Bull. soc. derm. et syph., n° 8, 10 novembre 1932, p. 1309).
- Gregorio (Ed. de).* — La lymphogranulom. congén. subaiguë et ses

- relat. avec la syph. ano-rectale de Fournier (Presse médicale, n° 75, p. 1416).
- L'allergie cutanée dans les adénopathies inguin. d'origine vénér. (Annales derm. et syphil., n° 8, juin 1932, p. 539).
- Jersild (O.)*. — Rétrécissements rectaux (Bull. soc. derm. et syph., n° 8, 10 nov. 1932, p. 1303).
- Sézary et Lenègre (J.)*. — Infection mixte syphilo-lymphogranulomateuse (Bull. soc. derm. et syph., n° 7, juillet 1932, p. 1211.)
- Le diagnostic de la maladie de Nicolas-Favre et l'intra-dermo-réaction de Frei (Presse médic., n° 100, 14 déc. 1932, p. 1893).
- Touraine, Solente et Golé*. — Rétrécissement rectal de pathogénie complexe chez un syphilit. (Bull. soc. derm. et syphil., n° 5, 12 mai 1932, p. 570).
- Touraine et Hesse (J.)*. — Lymphogran. inguinale d'origine tropicale (bubon climatique) (Bull. soc. derm. et syph., n° 6, 9 juin 1932, p. 668).
- Læderich (L.) et Mamou (H.)*. — Les formes atypiques de la maladie de Nicolas-Favre (Revue critique de pathologie et de thérapeutique, n° 8, décembre 1932, p. 623).
- Chevallier (P.) et Bernard (J.)*. — 1) Les variations de la virulence expérimentale de la paradénite inguinale chez l'homme; 2) réaction de Frei négative au cours de poradénites inguinales certaines; 3) ulcération vulvaire, adénopathie inguinale, érythème noueux avec éléments pustuleux, réaction de Frei positive (Bull. Soc. Derm. et Syph., n° 69, juin 1932, p. 760).
- Œdème chronique périméatique, réaction de Frei positive (Bull. Soc. Derm. et Syph., n° 7, juillet 1932, p. 1233).
- Chevallier (P.), Moricard (P.) et Bernard (J.)*. — Adénopathie inguinale ulcérée chez un très jeune enfant, réaction de Frei positive (Bull. Soc. Derm. et Syph., n° 7, juillet 1932, p. 1233).

Chevallier (P.) et Bernard (J.). — Forme cutanée pure de la maladie de Nicolas-Favre (Bull. Soc. Derm. et Syph., n° 8, 10 novembre 1932, p. 1351).

Chevallier (P.) et Paul (C.). — Sur une maladie de Nicolas Favre à début œdémateux périméatique (Bull. Soc. Derm. et Syph., n° 8, 10 novembre 1932, p. 1354).

Læderich, Levaditi, Mamou et Beauchesne. — Rétrécissement inflammatoire du rectum d'origine lymphogranulomateuse (Soc. méd. Hyg. Paris, 17 juin 1932).

Lepinay et Grevin. — A propos de deux cas de mal de Nicolas-Favre, contamination maritale (Bull. soc. derm. et syph. Lyon, n° 6, juin 1932, p. 823).

Lebeuf (F.). — Les acquisitions récentes sur le mal de Nicolas-Favre (Ann. de médecine pratique de Lyon et du sud-est, n° 4, avril 1932, p. 67).

Michel. — Adénites syphilitiques inflammatoires, contribution à l'étude du diagnostic des adénopathies inguinales d'origine vénérienne. Thèse Bordeaux, 1932.

Nicolas (J.), Lebeuf (F.) et Charpy (J.). — Deux cas de rétrécissement du rectum avec réaction de Frei négative (Bull. soc. derm. et syph. Lyon, séance du 16 février 1932, n° 4, 14 avril 1932, p. 470).

Nicolau (S.) et Banciu. — Contribution à l'étude de la lymphogranulomatose inguinale (Annales derm. et syph., n° 4, avril 1932, p. 332).

— Lymphite suppurée de la verge accompagnée de bubon lymphogranulomateux (Ann. mal. vénér., n° 8, juillet 1932, p. 606).

Oury (P.), Chêne (P.) et Poirier (A.). — Mal de Nicolas-Favre et rétrécissement du rectum (Soc. de gastro entérologie de Paris, 13 juin 1932).

Pinard (M.) et Fiehrer. — Rétrécissement du rectum chez une syphilitique avec réaction de Frei positive et en état de gestation (Bull. soc. derm. et syph., n° 9, déc. 1932, p. 1628).

- Forme cutanée de la maladie de Nicolas-Favre, réaction de l'intradermo-réaction de Frei ou réaction retardée (Bull. soc. derm. et syph., n° 9, déc. 1932, p. 1630).

Ravant (P.), Levaditi (Ch.) et Maisler. — La valeur diagnostique et thérapeutique des injections intraveineuses de virus de la mal. de Nicolas-Favre d'origine simienne (Bull. soc. derm. et syph., n° 7, juillet 1932, p. 1262).

Ravant (P.) Cachera (R.). — Bubon chancrélleux et mal de Nicolas-Favre (Rech. biolog. chim. et therap.) (Ann. de dermat. et syph., n° 2, février 1932, p. 97).

- Les acquisitions récentes sur le mal de Nicolas-Favre (Paris Médical, n° 23, 4 juin 1932, p. 495).

Senèque (J.). — Mal de Nicolas-Favre et rétrécissement du rectum (Presse Médicale, n° 2, 6 janvier 1932).

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Introduction.....	9
Historique.....	10
Technique de l'intradermo-réaction de Frei.....	14
Valeur de la réaction de Frei.....	20
La réaction de Frei, preuve nosologique de la maladie de Nicolas-Favre.....	27
Intérêt diagnostique de la réaction de Frei.....	31
Les affections qu'elle permet d'éliminer.....	31
I. Maladie de Nicolas-Favre et chancre mou.....	31
II. La maladie de Nicolas-Favre et les autres adé- nopathies inguinales.....	40
La réaction de Frei et les formes anormales de la maladie de Nicolas-Favre.....	43
Les affections qu'elle a permis d'y rattacher.....	43
Observations.....	57
Conclusion.....	68
Bibliographie.....	70
